



Title	Amyloid precursor protein 770 is specifically expressed and released from platelets(内容・審査結果要旨)
Author(s)	三浦, 里織
Citation	
Issue Date	2021-03-25
URL	http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/1395
Rights	
DOI	
Text Version	none

This document is downloaded at: 2023-05-05T18:55:27Z

論文内容要旨

しめい 氏名	みうら さおり 三浦 里織
学位論文題名	Amyloid precursor protein 770 is specifically expressed and released from platelets (アミロイド前駆体タンパク質 APP 770 は血小板に特異的に発現し放出される)
<p>血小板は血管損傷後の止血機能に重要な役割を果たすだけではなく、冠動脈疾患 (coronary artery disease ; CAD) や脳血管疾患の発症にも関与している。そのため、CAD や虚血性脳疾患患者には、抗血小板薬療法が行われるが、これにより、重大な出血を引き起こす危険性が増大する。そこで、患者個別に血小板活性化の程度や抗血小板薬の薬効を評価することが強く望まれている。</p> <p>アミロイド β 前駆体タンパク質 (amyloid precursor protein ; APP) 770 は血管内皮細胞に発現しているが、これはタンパク分解酵素によって、細胞膜から切断され、細胞外領域タンパク質である可溶型 APP770 (soluble form of APP770 ; sAPP770, nexin-2 と呼ばれる) となる。そして sAPP770 は、血小板が活性化することで、大量に血小板から放出される。</p> <p>本研究では、CAD 患者と対象患者からの血漿検体を用いて、sAPP770 が活性化血小板に特異的なバイオマーカーとなり得るかを検討した。はじめに、収集した血漿サンプル中の sAPP770 測定値と既存の血小板活性化マーカーである可溶型 CD40 リガンド (soluble form of CD40 L ; sCD40L) 測定値を比較した。次に、ヒト検常人末梢血から分離したリンパ球を刺激し、CD40L と APP770 の存在をフローサイトメトリーによって解析した。その結果、CD40L は活性化 T 細胞で増加することが確認されたが、APP770 は検出されなかった。さらに、ウエスタンブロット法により、APP770 はヒト血液細胞では、血小板のみに限定的に存在することを証明した。</p> <p>追加として、ヒト検常人血漿から洗浄血小板を分離し、コラーゲンやアデノシン二リン酸 (adenosine diphosphate ; ADP) 刺激によって血小板凝集させると、血小板は即時に sAPP770 を放出することを示した。</p> <p>最終的に、冠動脈疾患患者血漿中の sAPP770 値を測定し、抗血小板薬療法を受けている患者群と受けていない患者群で sAPP770 値を比較することで、抗血小板薬 2 剤併用療法を受けている患者血漿中の sAPP770 値は、抗血小板薬療法を受けていない患者血漿中の sAPP770 値より、有意に低値を示すことを明らかにした。</p> <p>これら結果から、血漿中の sAPP770 値は、高感度で特異性の高い血小板活性化バイオマーカーとして有望であることを報告した。</p>	

公表誌名: Journal of Biological Chemistry 295 巻 38 号 13194-13201 頁

公表年月日: 2020 年 7 月 23 日

学位論文審査結果報告書

令和3年2月5日

大学院医学研究科長様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

「審査結果要旨」

氏名：三浦里織

学位論文題名：Amyloid precursor protein 770 is specifically expressed and released from platelets (アミロイドβ前駆体タンパク質 APP770 は血小板に特異的に発現し放出される)

冠動脈疾患や脳血管疾患の発症には、血小板の生理的範囲を逸脱した異常な活性化が関与していると考えられている。これらの疾患を発症した患者には抗血小板薬が処方されるが、常に出血の副作用がつきまとう。出血の副作用を軽減しながら薬効を最大限に発揮するために血小板の活性化状況をモニタリングする必要があると考えるが、現在のところ日常臨床で使用可能な有用なマーカーは存在しない。

今回申請者は、血小板活性化マーカーとしてアミロイドβ前駆タンパク質の可溶性 APP770(sAPP770)に着目した。sAPP770 はコラーゲンやアデノシン二リン酸刺激によって活性化した血小板から放出されることを見出した。既に先行して研究が進んでいる血小板活性化マーカーである可溶性 CD40 リガンド (sCD40L) は血小板以外にも活性化したリンパ球から放出されるが、sAPP770 の発現はリンパ球には認められない。従って、sAPP770 は sCD40L よりも正確に血小板の活性化を反映すると考えられる。さらに申請者は、冠動脈疾患に対して抗血小板薬を2剤内服している患者群における血漿 sAPP770 濃度が、抗血小板薬を内服していない患者群よりも統計学的に有意に低いことを明らかにした。

加齢や糖尿病などの基礎疾患、さらには血小板数などにより sAPP770 の濃度が影響を受けるのかなど、今後の検討課題はあるが、血小板の活性化により引き起こされる様々な疾患の診断マーカーや治療効果の判定にも応用可能と思われ、非常に意義深い研究成果と考える。

本研究内容は既に英文科学雑誌 (J Biol Chem. 2020 Sep 18;295(38):13194-13201) にも受理されており学位授与に値する。

論文審査委員	主査	池添隆之
	副査	下村健寿
	副査	中里和彦